公益財団法人 三重医学研究振興会

令和２年度医学研究助成金研究成果報告書

　　　　　令和　3年　3月　18日

**三医会賞(医学研究部門**）

報告者 氏名（年齢） **中川 勇人**（44歳）

所属・職名 東京大学医学部附属病院 消化器内科・特任講師

○ 受賞の感想と今後の抱負

三医会賞という栄誉ある賞をいただき、大変光栄であると同時に、これまで以上に精進せねばと身が引き締まる思いです。私が目指すのは基礎と臨床の懸け橋となるphysician scientist、およびその育成です。最近特にがん診療において基礎研究の知識が必須となりつつあり、physician scientistのニーズはかつてないほどに高まっています。臨床と基礎研究を両立することは簡単ではありませんが、患者さんを診療しているからこそ可能な研究、さらには人類の健康に資する研究を目指して、より一層の努力を重ねて参ります。

○ 医学研究のテーマ

「**肝胆道における炎症・発癌分子メカニズムの解明とその臨床応用**」

○ 研究の概要と将来展望

肝細胞癌と胆道癌は非常に不良であり、その発癌分子メカニズムの解明は重要な命題である。これら2つの癌では、慢性炎症が大きなリスクファクターであるという点で共通しており、細胞死→炎症→再生という一連の現象が慢性的に持続し、結果として発癌につながると考えられている。しかしながら、その発症分子機序は未だ不明な点が多い。これまで私は両疾患の発癌分子メカニズムを特に慢性炎症を基盤とした発癌過程に着目し、基礎的病態解明から新規治療法の開発、さらにはバイオマーカーの同定を目的として研究に取り組んできた。以下にその概要を示す。

まず大学院在籍中は肝障害時のストレス応答MAPK経路の役割について研究を行い、MAPKの上流にあるMAP3Kの一つApoptosis-signal regulating kinase 1 (ASK1)が、肝細胞死誘導にきわめて重要な役割を果たすことを世界で最初に報告した(Nakagawa H, *Gastroenterology* 2008)。また発癌への関与についても報告(Nakagawa H, *Hepatology* 2011)、さらに東京大学薬学部との共同開発によって低分子化合物ASK1阻害剤を開発し、肝炎に対する有効性を見出して特許を取得している(特許5525612号)。その後、製薬会社によって別のASK1阻害剤が開発され、現在非アルコール性肝炎（NASH）に対する臨床試験が行われている。すなわち、申請者が約10年前に報告した基礎研究が実臨床まで実を結ばんとする段階まで発展している。さらに東京大学検査部在籍中には、リン脂質メディエーター産生酵素であるオートタキシンの血中濃度が肝線維化ステージと強く相関することを見出し(Nakagawa H, *Clin Chim Acta* 2011)、2018年には肝線維化マーカーとして保険収載されるに至っている。

米国留学中は、前癌状態にあるマウスの肝臓からHCC progenitor cell (HcPC)を、それらがaggregateしやすい特徴を利用して単離する方法を見出し、IL-6依存的に維持される肝癌幹細胞を同定した(He G#, Dhar D#, Nakagawa H#, et al. *Cell* 2013, #contributed equally)。さらにMUP-uPAマウスというトランスジェニックマウスに高脂肪食を与えることにより、ヒトの病態をよく模倣したNASH肝癌マウスを樹立し(Nakagawa H, *Cancer Cell* 2014)、こちらも米国にて特許を取得している（US20160360735A1）。また同マウスモデルを用いて、肝臓の門脈周囲に存在するSox9陽性細胞が、肝障害時の幹細胞として機能することも見出した(Font-Burgada J, Nakagawa H, *Cell* 2015)。

帰国後は胆管上皮特異的遺伝子改変によって、PSC様の慢性胆管障害を基盤とした世界初の肝外胆管癌マウスモデルを樹立し、胆管幹細胞ニッチとして注目されている胆管周囲付属腺が、胆管癌さらには乳頭部癌の起源細胞となっていることを報告した(Nakagawa H, *PNAS* 2014, Nakagawa H, *PNAS* 2017, Hayata Y, Nakagawa H\*, *Gastroenterology* 2021 \*corresponding author)。また並行してNASH由来肝癌特異的な脂質代謝変化を同定(Fujiwara N, Nakagawa H\*, et al. *Gut* 2018, \*corresponding author)、蓄積代謝産物であるアシルカルニチンがNASHのバイオマーカーとしても活用できることを見出し、特許を取得している(Enooku K, Nakagawa H\*, *Sci Rep* 2019, \*corresponding author、特許第6592637号、特許6592638号)。

現在はケミカルバイオロジーの手法を用いたNASHに対する新規治療法の創出に取り組んでいる。京都大学化学研究所との共同研究により、SREBP転写因子を強く阻害する内因性分子としてビタミンDを同定、そのメカニズムとしてビタミンDは受容体非依存的にSREBP活性化に必須の分子SCAPを分解することがわかったため、ビタミンD受容体へは結合せずSREBP阻害機能のみを有する人工ビタミンD誘導体を多数合成、実際にマウス脂肪肝発症を抑制する化合物の導出に成功した（論文投稿中、特許申請中）。同化合物はNASHへの治療応用だけでなく、抗腫瘍薬としても非常に有望であり、現在さらなる検討を重ねている。このように実際に臨床につながり得る多くの基礎研究を遂行してきた実績があり、今後さらに実臨床への応用を目指した研究を継続していきたい。

○ 本研究に関連する代表的な原書学術論文（５編）

1. **Nakagawa H**, Umemura A, Taniguchi K, Font-Burgada J, Dhar D, Ogata H, Zhong Z, Valasek MA, Seki E, Hidalgo J, Koike K, Kaufman RJ, Karin M. ER stress cooperates with hypernutrition to trigger TNF-dependent spontaneous HCC development. ***Cancer Cell.*** 2014 Sep 8;26(3):331-43. (IF=26.6, Citation 288回)
2. He G\*, Dhar D\*, **Nakagawa H**\*, (\*Co-first author) Font-Burgada J\*, Ogata H\*, Jiang Y, Shalapour S, Seki E, Tateishi R, Koike K, Karin M. Identification of liver cancer progenitors whose malignant progression depends on autocrine IL-6 signaling. ***Cell.*** 2013 Oct 10;155(2):384-96. (IF=38.7, Citation 369回)
3. Fujiwara N\*, **Nakagawa H**\*# (\*Co-first author, #Corresponding author), Enooku K, Kudo Y, Hayata Y, Nakatsuka T, Tanaka Y, Tateishi R, Hikiba Y, Misumi K, Tanaka M, Hayashi A, Shibahara J, Fukayama M, Arita J, Hasegawa K, Hirschfield H, Hoshida Y, Hirata Y, Otsuka M, Tateishi K, Koike K. CPT2 downregulation adapts HCC to lipid-rich environment and promotes carcinogenesis via acylcarnitine accumulation in obesity. ***Gut.*** 2018 Aug;67(8):1493-1504. (IF=19.8, Citation 47回)
4. **Nakagawa H**, Suzuki N, Hirata Y, Hikiba Y, Hayakawa Y, Kinoshita H, Ihara S, Uchino K, Nishikawa Y, Ijichi H, Otsuka M, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N, Tateishi K, Koike K. Biliary epithelial injury-induced regenerative response by IL-33 promotes cholangiocarcinogenesis from peribiliary glands. ***Proc Natl Acad Sci U S A.*** 2017 May 9;114(19):E3806-E3815. (IF=9.41, Citation 45回)
5. **Nakagawa H**, Hikiba Y, Hirata Y, Font-Burgada J, Sakamoto K, Hayakawa Y, Taniguchi K, Umemura A, Kinoshita H, Sakitani K, Nishikawa Y, Hirano K, Ikenoue T, Ijichi H, Dhar D, Shibata W, Akanuma M, Koike K, Karin M, Maeda S. Loss of liver E-cadherin induces sclerosing cholangitis and promotes carcinogenesis. ***Proc Natl Acad Sci U S A.*** 2014 Jan 21;111(3):1090-5. (IF=9.41, Citation 91回)

○ 略歴

2000年3月　三重大学医学部医学科卒業

2000年4月　三井記念病院内科・消化器内科レジデント

2005年4月　東京大学大学院医学系研究科博士課程内科学専攻入学

2009年3月　同上 修了

2009年4月　東京大学医学部附属病院消化器内科 研修登録医

2009年9月　東京大学医学部附属病院検査部 医員

2011年6月　カリフォルニア大学サンディエゴ校 研究員

2013年4月　東京大学医学部附属病院消化器内科 助教

2019年4月　同上 特任講師

○ 専門分野

消化器病学、肝臓学、腫瘍学

○ 医学博士、専門医資格など

医学博士（2009年3月東京大学）

日本内科学会 総合内科専門医・指導医

日本肝臓学会 専門医・指導医・学会評議員

日本消化器病学会 専門医・指導医・関東地方会評議員

がん治療認定医

受賞歴

2020年　MSD生命科学財団 がん研究領域医学奨励賞 優秀賞

2020年　肝臓フォーラム（東部）大正Award

2019年　第15回酸化ストレスと肝研究会 優秀演題賞

2017年　JDDW 2017 Rising Star Award

2016年　Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Presidential Award

2015年　第1回G-PLUS 最優秀演題賞

2015年　Liver Forum in Kyoto 研究奨励賞

2014年　アステラス病態代謝研究会 最優秀理事長賞

2014年　International Liver Cancer Association (ILCA) Junior Investigator Award

2014年　第1回肝臓と糖尿病・代謝研究会　学術奨励賞

2014年　第4回日本消化器病学会国際交流フォーラム Best Presentation Award

2012年　American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

Fellow Research Award（アメリカ肝臓病学会 最優秀演題賞）

2011年　日本肝臓学会冠Award Bristol-Myers賞

2010年　国際科学振興財団 研究奨励賞　（第18回浜名湖シンポジウム）

2007年　国際科学振興財団 研究奨励賞　（第15回浜名湖シンポジウム）